

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИАОРТАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ КОНТРАПУЛЬСАЦИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА, ОСЛОЖНИВШЕМСЯ КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ *IABP-SHOCK II (INTRAORTIC BALLOON PUMP IN CARDIOGENIC SHOCK II)*

Источник: Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; DOI: 10.1056/NEJMoa1208410. Available at: <http://www.nejm.org>

Предпосылки к проведению исследования

Смертность больных, у которых острый инфаркт миокарда (ОИМ) осложнился кардиогенным шоком (КШ), остается высокой даже в случаях раннего выполнения реваскуляризации с помощью чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧВКА) или коронарного шунтирования. Внутриаортальная баллонная контрапульсация (ВАБК) относится к наиболее часто применяемому методу механической поддержки гемодинамики в такой клинической ситуации. В американских и европейских клинических рекомендациях использование ВАБК при лечении больных с КШ относится к рекомендации I класса с уровнем доказательности B и C соотв. Однако такая тактика основана преимущественно на данных регистров, а не на результатах рандомизированного клинического исследования (РКИ), которые бы обладали достаточной статистической мощностью. Результаты мета-анализа, включавшего только данные, полученные в ходе выполнения когортных исследований, позволяли предположить, что применение ВАБК приводит к снижению риска смерти на 11%. В ходе выполнения относительно недавнего небольшого РКИ *IABP-SHOCK (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock)*, включавшего всего 45 больных, не было отмечено статистически значимых различий по шкале *APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)* между группой больных с кардиогенным шоком, которых распределяли в группу ВАБК и группу контроля. Использование ВАБК при лечении лишь 25–45% больных с КШ, несмотря на клинические рекомендации, вероятно, можно было объяснить отсутствием определенных доказательств эффективности такого вмешательства.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что использование ВАБК по сравнению с изолированным применением оптимальной лекарственной терапии приведет к снижению смертности больных с ОИМ, осложнившимся КШ, у которых предполагается раннее выполнение реваскуляризации миокарда.

Структура исследования

Многоцентровое рандомизированное проспективное открытое исследование, выполненное в Германии; продолжительность 30 дней.

Больные

В исследование включали больных, госпитализированных в связи с развитием ОИМ (как с подъемом сегмента *ST*, так и в его отсутствие), который осложнился КШ в случае предполагаемого выполнения ранней реваскуляризации миокарда (с помощью ЧВКА или коронарного шунтирования). КШ диагностировали, если систолическое артериальное давление (АД) было менее 90 мм рт.ст. в течение более 30 мин или для поддержания систолического АД на уровне более 90 мм рт.ст. требовалась инфузия катехоламинов, а также при наличии клинических признаков застоя в легких и нарушения перфузии в органах-мишенях. Нарушение перфузии устанавливали при наличии хотя

бы одного из следующих критериев: нарушение сознания, холодные и влажные кожные покровы, олигурия со снижением скорости выделения мочи менее 30 мл/час; или увеличение концентрации лактата в крови более 2 ммоль/л.

Критерии исключения: успешные реанимационные мероприятия, выполняемые в течение более 30 мин; отсутствие спонтанной работы сердца; кома со стойким расширением зрачков, которое не обусловлено применением лекарственных препаратов; механическая причина КШ (например, формирование дефекта межжелудочковой перегородки или разрыв папиллярной мышцы); развитие шока более чем за 12 ч до первого обследования; массивная тромбоэмболия легочной артерии; тяжелое заболевание периферических артерий до решения вопроса о возможности имплантации устройства для ВАБК; тяжелая аортальная недостаточность более II степени (по шкале оценки выраженности аортальной регургитации от I до IV степени); возраст старше 90 лет; развитие шока, обусловленного другими заболеваниями; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, при которых предполагается продолжительность жизни составляет менее 6 мес. Данные о больных, которые не соответствовали критериям включения в исследование, вносились в регистр.

Вмешательство

Больных распределяли в соотношении 1:1 в группу применения ВАБК (группа ВАБК) или группу контроля, в которой ВАБК не выполнялась. Применяли стратификационную рандомизацию в зависимости от исследовательского центра. Внутриаортальный баллонный насос имплантировали либо до начала ЧВКА, либо непосредственно после него, а момент имплантации выбирался по усмотрению исследователя. Вначале устройство ВАБК программировали таким образом, чтобы раздувание баллона инициировалось зубцом R каждого желудочкового комплекса на электрокардиограмме (т.е. работа устройства для ВАБК выполнялась в соотношении 1:1). Такой режим продолжался до тех пор, пока не достигалась стойкая стабилизация гемодинамики, которую определяли как сохранение систолического АД более 90 мм рт.ст. в течение более 30 мин в отсутствие необходимости во введении катехоламинов. Отключение от ВАБК достигалось за счет уменьшения частоты реакции устройства на зубец R желудочкового комплекса на электрокардиограмме. Применение ВАБК в группе контроля допускалось только в случае развития после рандомизации механических осложнений (формирование дефекта межжелудочковой перегородки или разрыв папиллярной мышцы). У всех больных предполагалось раннее выполнение реваскуляризации миокарда и применение оптимальной лекарственной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями. Решение о типе вмешательства на коронарных артериях (КА) — (первичное ЧВКА только в участке КА, кровоснабжающей зону инфаркта; или выполнение ЧВКА в участке

КА, кровоснабжающей зону инфаркта, в сочетании с дополнительным немедленным и отсроченным ЧВКА в других пораженных участка КА; или выполнение коронарного шунтирования) — принимал врач, выполняющий вмешательство. Интенсивная терапия стандартизировалась в соответствии с германскими и австрийскими клиническими рекомендациями, которые применялись во всех исследовательских центрах.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной: смертность в течение 30 дней. Дополнительные: результаты таких показателей, как концентрации лактата в крови, скорость клубочковой фильтрация (рассчитанная по формуле Кокрофта–Гаулта), уровень С-реактивного белка в крови, а также тяжесть заболевания по шкале *SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II)*, в которой оценивается 17 показателей (диапазон оценок по шкале соответствует от 0 до 163 баллов; причем большему числу баллов соответствует более тяжелое состояние больного). Кроме того, оценивали такие показатели, как уровень АД и частота сердечных сокращений до и после реваскуляризации, продолжительность периода до стабилизации гемодинамики, дозы применяемых катехоламинов и продолжительность их использования, потребность в применении гемодиализа, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, потребность в искусственной вентиляции легких и продолжительность ее выполнения, а также потребность в имплантации (хирургической или чрескожной) активных устройств поддержки левого желудочка (ЛЖ) или в трансплантации сердца. Показатели безопасности включали частоту развития тяжелых или угрожающих жизни кровотечений, а также умеренно выраженных кровотечений во время пребывания в стационаре по критериям *GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries)*; развития сосудистых осложнений, приводящих к ишемии в областях, кровоснабжаемых периферическими артериями, при которых требовалось хирургическое или другое инвазивное вмешательство; сепсиса с клиническими проявлениями или повышенным уровнем прокальцитонина в крови (до 2 нг/мл или более) и инсульта, который диагностировали при развитии неврологических симптомов в сочетании с признаками ишемии или кровотечения по данным компьютерной томографии.

Результаты

В период между 16 июня 2009 г. и 3 марта 2012 г. в 37 исследовательских центрах Германии были обследованы 790 больных с КШ, из которых в исследование были включены 600 больных (75,9%), которых распределяли в группу ВАБК ($n=301$) или группу контроля ($n=301$). В группе контроля у 30 больных (10%) в ходе выполнения исследования применялась ВАБК, в большинстве случаев в течение первых 24 ч после рандомизации. В 26 случаях применение ВАБК в группе контроля считалось отклонением от протокола. Кроме того, у 13 больных (4,3%), которые были рандомизированы в группу ВАБК, устройство для ВАБК не имплантировали, что в большинстве случаев было обусловлено смертью больного до начала имплантации. В обеих группах исходные характеристики больных были сходными.

Наиболее часто выполняемым в ранние сроки после рандомизации вмешательством было ЧВКА (у 95,8% больных). Только у 3,5% больных было выполнено неотложное коронарное шунтирование либо в качестве единственного вмешательства, либо после первичного ЧВКА. Реваскуляризация не выполнялась

у 3,2% больных. Медиана продолжительности периода применения ВАБК достигала 3 дней (межквартильный диапазон от 2 до 4 дней; диапазон от 1 до 16 дней).

Наблюдение за одним больным в группе ВАБК стало недоступным ранее 30-го дня после рандомизации; один больной в группе контроля досрочно отказался от продолжения участия в исследовании. Таким образом, в анализ основного показателя были включены данные о 300 и 298 больных группы ВАБК и группы контроля соотв.

В течение 30 дней смертность в группе ВАБК и группе контроля оказалась сходной (39,7 и 41,3% соотв.; $OR=0,96$ при 95% ДИ от 0,79 до 1,17; $p=0,69$). По сравнению с результатами анализа, выполненного, исходя из допущения, что все больные применяли назначенное лечение, результаты анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, свидетельствовали лишь о небольших различиях в ОР (смертность в группе ВАБК и группе контроля достигала 37,5 и 41,4% соотв.; $OR=0,91$ при 95% ДИ от 0,74 до 1,11; $p=0,35$); небольшие различия по сравнению с результатами основного анализа выявлялись и в ходе выполнения анализа с использованием многофакторного моделирования с учетом таких показателей, как ОИМ без подъема сегмента *ST*, передняя локализация инфаркта, успешная реанимация до рандомизации и географическое расположение исследовательского центра ($OR=0,95$ при 95% ДИ от 0,68 до 1,32; $p=0,75$). Результаты запланированного анализа основного показателя в подгруппах больных с определенными характеристиками, а также результаты вторичного анализа в подгруппах свидетельствовали о сходной эффективности применения ВАБК. Из 277 больных, у которых было установлено устройство для ВАБК и выполнена реваскуляризация, отсутствовали статистически значимые различия в смертности между подгруппой больных, у которых устройство было установлено до реваскуляризации ($n=37$, 13,4% больных), и подгруппой больных, у которых устройство было имплантировано после реваскуляризации ($n=240$; 86,6% больных): смертность в таких подгруппах достигала 36,4 и 36,8% соотв.; $p=0,96$).

Отсутствовали и статистически значимые различия между группами и по косвенным показателям. В группе контроля по сравнению с группой ВАБК отмечена тенденция к увеличению частоты имплантации устройства для механической поддержки ЛЖ. В целом такие устройства были установлены у 33 (5,5%) больных, а смертность таких больных оказалась статистически значимо выше, чем у больных, которым устройства для механической поддержки ЛЖ не имплантировали (69,7 и 38,8%; $p<0,001$).

Концентрация лактата в крови была сходной в обеих группах. Не отмечено также различий между группами и по функции почек, как исходной, так и оцениваемой ежедневно. Исходная концентрация С-реактивного белка была статистически значимо ниже в контрольной группе по сравнению с группой ВАБК, но в последующем по данным ежедневной оценки оказалась сходной. Оценка тяжести заболевания по шкале *SAPS II* в группе ВАБК по сравнению с группой контроля была статистически значимо ниже (т.е. тяжесть состояния больных была выражена в меньшей степени) в дни 2 и 3, но не исходно и в день 4.

Результаты анализа безопасности вмешательства свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой ВАБК и группой контроля по частоте развития инсульта, кровотечений,

сепсиса и сосудистых осложнений, приводящих к ишемии в областях, кровоснабжаемых периферическими артериями, при которых требовалось вмешательство во время пребывания в стационаре. Не отмечено статистически значимых различий между группами по частоте развития повторного инфаркта или тромбоза стента.

Выводы

Выполнение ВАБК у больных с ОИМ, осложнившимся кардиогенным шоком, у которых предполагается раннее выполнение реваскуляризации миокарда, не приводит к статистически значимому снижению смертности в течение 30 дней наблюдения.

СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КИШЕЧНИКА

Источник: Пряников А.Д., Миронов А.Б., Латонов В.В. и др. Синдром короткой кишки и трансплантация кишечника // *Анналы хирургии*. – 2011. – № 3. – С. 12–19.

В обзоре 81 научная публикация, посвященная вопросам лечения синдрома короткой тонкой кишки (СКК) и трансплантации тонкой кишки (ТТК), в том числе 26 публикаций, вышедших в течение последних 5 лет. СКК определяется как состояние, развивающееся после обширных резекций кишечника (ОРК) и сопровождающееся тяжелой интестинальной недостаточностью. Приведена статистика причин развития СКК, обсуждаются вопросы патогенеза и клинических проявлений, фазы течения и механизмы адаптации, принципы парентерального и энтерального питания, консервативного и хирургического лечения. Используется энтероπλαстика, направленная на увеличение длины тонкого кишечника (ТК): операция *Bianchi* и операция последовательной поперечной энтероластики (*STEP*-операции), а также ТТК: изолированная, комбинированная с печенью и мультивисцеральная. Представлена краткая справка по истории ТТК, приведена ссылка на публикацию о первой в России успешной ТТК девочке 16 мес, выполненной С.В. Готье в 2006 г. Обращается внимание на сложность ТТК как биологической проблемы в связи с мощным иммунологическим аппаратом тонкой кишки (ТК) и высокой бактериальной обсемененностью. Представлены показания и противопоказания к ТТК, требования к донору с точки зрения гистосовместимости, вирусного и микробного инфицирования. Подробно рассмотрены современные тенденции в развитии методов сохранения донорской ТК. Упомянуты методы консервации путем биологической перфузии, предусматривающие поддержание метаболизма ТК в нормотермическом режиме, а также методы гипотермической перфузии, направленные на сохранение трансплантата при температуре 8–12°C. Указано, что эти методы консервации в настоящее время в чистом виде не используются, преимущественное распространение получил метод бесперфузионной фармакохолодовой консервации, который позволяет значительно удлинить допустимые сроки хранения трансплантата. Оптимальное время холодовой ишемии ТК составляет до 6 часов, допустимое — от 6 до 12 часов. Приведен обзор работ, в ходе которых были исследованы возможности метода глубокой гипотермии; их использование позволяет рассчитывать на более длительные сроки хранения органов. По мнению К. *Tahara* и соавт. (2005 г.), допустимо сохранение донорской ТК для трансплантации в течение 30 дней, при этом регенеративная способность трансплантата не снижается, а

иммуногенная активность уменьшается. Рассмотрены вопросы техники трансплантации, приемы и этапы операции, особенности их выполнения, ведения послеоперационного периода, обращено внимание на необходимость раннего кормления. Обсуждаются вопросы иммуносупрессивной терапии, которая предусматривает индукцию с использованием моноклональных или поликлональных антител и поддерживающую терапию. Приведены наиболее распространенные протоколы иммуносупрессии. Подчеркнута важность профилактики вирусной инфекции и бактериальных септических осложнений. Значительная часть обзора посвящена вопросам диагностики и лечения отторжения трансплантата. Представлены статистические данные о частоте реакции отторжения (у 57–72%), в том числе ранней (от 6 мес до 1 года у 14–57%) и поздней (в сроки более года у 3–13%) после изолированной ТТК. Указано, что ранним признаком отторжения может служить изменение уровня лактата в крови. Диагноз устанавливается на основании клинической картины и гистологического исследования биоптатов слизистой трансплантата, которые следует забирать не менее 6 по всей его длине, так как отторжение может носить сегментарный характер. Поскольку надежных специфических клинических признаков отторжения нет, требуется морфологический мониторинг с забором биоптатов через илеостому на первом месяце после операции 2 раза в неделю, в течение следующих 3 мес — каждые 15 дней, затем 1 раз в 30 дней в течение 8 мес. Описаны гистологические критерии реакции отторжения: увеличение апоптотического числа более 3, наличие в биоптате активированных лимфоцитов, увеличение высоты ворсинок и образование язв. Приведены непосредственные и отдаленные результаты ТТК: ранняя послеоперационная летальность составляет 15–32%, основные причины смерти — сепсис (16–32%), полиорганная недостаточность (4–8%), грибковая инфекция и лимфолиферативные заболевания (по 2%), кровотечение (2%), некротический колит, ТЭЛА, вирусный энцефалит (около 1%). Среди возбудителей инфекционно-септических осложнений в качестве основных фигурируют *E.Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphilococcus*, *Enterococcus* (90% всех случаев), среди вирусных — обусловленные цитомегаловирусом и вирусом Эпштейн–Барр. Данные по отдаленной выживаемости значительно разнятся, составляя у разных авторов от 55 до 93% для однолетней и от 34 до 78% для пятилетней выживаемости.